

甲基苯丙胺依赖大鼠纹状体 RGS4 和 D2 受体信号传导通路 mRNA 的表达

隋念含¹⁾, 何繁漪¹⁾, 赵林波¹⁾, 李利华²⁾, 邢豫明³⁾, 李红³⁾, 赵永娜¹⁾

(1) 昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室; 2) 法医学院, 云南昆明 650500; 3) 云南省公安厅禁毒处毒品分析与禁毒技术公安部重点实验室, 云南昆明 650228)

[摘要] **目的** 通过建立甲基苯丙胺 (methamphetamine, MA) 依赖大鼠模型, 检测其纹状体 G 蛋白信号调节因子 4 (regulator of G-protein signaling 4, RGS4)、多巴胺 D2 受体 (dopamine receptor D2, DRD2)、抑制性 G 蛋白 α 亚基 (inhibitory G protein α -subunit, $G\alpha i$) 和丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的 mRNA 表达变化, 探讨 MA 依赖对 RGS4、D2 信号通路的影响。 **方法** 通过腹腔注射 MA, 建立 MA 条件性位置偏爱 (conditioned place preference, CPP) 1 周组、2 周组模型, 应用实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-PCR) 测定各组大鼠纹状体 RGS4 mRNA、DRD2 mRNA、 $G\alpha i$ mRNA 和 MAPK mRNA 的表达变化。 **结果** 与生理盐水对照组比较大鼠在伴药箱的平均停留时间 MA 依赖 CPP-1 周组、2 周组均延长, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 MA 依赖大鼠 CPP 模型成功建立。与生理盐水对照组比较, RGS4 mRNA 在 MA 依赖 CPP 1 周组、2 周组中表达均降低, 且 2 周组下降趋势更明显, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而与生理盐水对照组比较 MA 依赖 CPP 2 周组中 DRD2 mRNA、 $G\alpha i$ mRNA 和 MAPK mRNA 的表达均明显上调, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** 在 MA 依赖中, RGS4 和 D2 受体信号通路发生变化, RGS4 可能为 D2 信号通路的调节靶点。

[关键词] 甲基苯丙胺; 纹状体; RGS4; DRD2; $G\alpha i$; MAPK

[中图分类号] R595 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 12-0005-05

The Changes of mRNA of RGS4 and D2 Receptor Signal Transduction in Striatum of Methamphetamine Dependent Rats

SUI Nian-han¹⁾, HE Fan-yi¹⁾, ZHAO Lin-bo¹⁾, LI Li-hua²⁾, XING Yu-ming³⁾, LI Hong³⁾, ZHAO Yong-na¹⁾

(1) School of Pharmaceutical Sciences and Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products; 2) School of Forensic Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 3) Key Laboratory of Drug Analysis and Drug Control Technology, Yunnan Provincial Public Security Department, Ministry of Public Security, Kunming Yunnan 650228, China)

[Abstract] **Objective** The model of methamphetamine (MA) dependent rats was established to detect the changes of mRNA expression of regulator of G-protein signal 4 (RGS4), dopamine receptor D2 (DRD2), inhibitory G protein α -subunit ($G\alpha i$), and the change of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in striatum. To explore the effect of MA dependence on RGS4 and D2 receptor signal transduction. **Methods** The MA dependent rats model of conditioned place preference (CPP) 1 week group (group 1) and 2 weeks group (group 2) was established by administered with MA (ip) using CPP method. The mRNA expressions of RGS4, DRD2, $G\alpha i$

[基金项目] 云南省应用基础研究计划联合专项基金资助项目 (2012FB023)

[作者简介] 隋念含 (1988~), 女, 黑龙江哈尔滨市人, 在读硕士研究生, 主要从事神经药理学研究工作。

[通讯作者] 赵永娜. E-mail: mszhaoyan@163.com

and MAPK in striatum were determined by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** Compared with saline control group, the average detention time of rats in the methamphetamine-paired chamber for two groups were increased ($P < 0.05$), which showed that model was established successfully. Compared with saline control group, RGS4mRNA expressions on the two MA dependent CPP groups were reduced, but there were no significant differences ($P > 0.05$). Compared with saline control group, DRD2mRNA, $G\alpha i$ mRNA and MAPKmRNA expressions on group 2 were increased obviously in striatum, and the differences were significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** RGS4 and D2 receptor signal transduction have changed in MA dependent rats, and RGS4 may regulate the D2 receptor signal transduction by certain mechanism.

[**Key words**] Methamphetamine; Striatum; RGS4; DRD2; $G\alpha i$; MAPK

甲基苯丙胺 (methamphetamine, MA), 俗称“冰毒”, 属于苯丙胺类, 是一种具有精神活性的新型毒品, 它具有药物依赖性、中枢神经兴奋、致幻、食欲抑制、拟交感等药理、毒理学特性^[1].

多巴胺受体在药物依赖的强化、奖赏等方面有重要作用^[2,3]. 脑内多巴胺受体分为 D1 ~ D5 5 种亚型, 主要分布在纹状体 (Striatum), 其中以 D1 和 D2 受体表达最为广泛^[4,5]. 纹状体 D2 受体的表达变化与药物依赖、行为敏化等密切相关^[6], D2 受体与 $G\alpha i$ 蛋白偶联 (DRD2- $G\alpha i$)^[7], 研究指出 DRD2- $G\alpha i$ -AC/cAMP 参与吗啡依赖^[8]. MAPK mRNA 信号通路则影响 G 蛋白 α 亚基^[9]. RGS4 为 G 蛋白信号传导的负性调节因子, 对脑内的 $G\alpha i$ 亚基具有较强的调节作用^[10]. 但 RGS4 和 D2 受体信号通路在 MA 依赖中的变化尚不明确.

本文通过建立 MA 依赖 CPP 大鼠模型, 测定各组依赖大鼠纹状体中 RGS4 mRNA、DRD2 mRNA、 $G\alpha i$ mRNA 和 MAPK mRNA 表达的变化, 以探讨 MA 依赖对大鼠脑纹状体内 RGS4 和 D2 受体信号通路的影响.

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 90 只, 体重 (220 ± 20) g, 由昆明医科大学实验动物中心提供.

1.2 药品

甲基苯丙胺盐酸盐, 由云南省公安厅禁毒处毒品分析与禁毒技术公安部重点实验室提供; 氯化钠注射液, 购自昆明南疆制药有限公司; 水合氯醛, 购自天津市科密欧化学试剂有限公司; Trizol-A+ 总 RNA 提取试剂裂解液, 购自北京天根生化公司; DNase I RNA free, 购自美国 Invitrogen 公司; Platinum SYBR Green 定量 PCR supermix 试剂盒, 购自美国 Invitrogen 公司; RNase H、引物

成, 购自美国 Invitrogen 公司; 琼脂糖, 购自北京天根生化公司; Golden Taq PCR 试剂盒, 购自北京天根生化公司; TIANScript M-MLV 第一链 cDNA 合成试剂盒, 购自北京天根生化公司; 无水乙醇 (分析纯)、氯仿 (分析纯)、异丙醇 (分析纯), 购自天津永大试剂公司; DEPC、Tris-base、EDTA, 购自青岛生工公司.

1.3 主要仪器

鼠博士动物行为学分析系统, 上海移数信息科技有限公司. HR40-11A2 型超净工作台, 海尔集团; 20℃ 低温冰箱 DW-518 型, 中科美菱集团; PCR 扩增仪 TPC-0220G 型, 美国 Bio-rad 公司; 全自动凝胶图像分析系统, 美国 Bio-rad 公司; 移液器, 德国 Eppendorf 公司; Legend RT+ 低温离心机, 德国 Thermo 公司; Biomate 3 超微量紫外分光光度计, 德国 Thermo 公司; 荧光定量 PCR 仪 7000 型, 美国 ABI 公司.

1.4 方法

1.4.1 实验动物分组 SD 成年健康雄性大鼠 90 只 [体重 (220 ± 20) g]. 实验中对动物的处置符合中华人民共和国科学技术部 2006 年颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》标准. 实验前于室内分笼饲养 1 周, 让其自由进食、饮水, 自然节律光照, 密切观察其活动、摄食量、饮水量及大便等情况. 随机分为 3 组: 生理盐水对照组、MA 依赖 CPP 1 周组、MA 依赖 CPP 2 周组, 每组各 30 只.

1.4.2 甲基苯丙胺依赖大鼠模型的建立 (CPP 实验)^[11,12] 条件性位置偏爱实验: (1) 预测试期 (天然偏爱测试): 将实验大鼠置于鼠博士动物行为学分析系统实验箱内, 移去中间的隔板, 使大鼠可以在 2 个箱体 (黑箱与白箱) 及通道内自由活动, 适应 3 d, 1 次/d, 每次 15 min. 3 d 开始记录每只大鼠在白箱和黑箱的平均停留时间, 确定大鼠的天然偏爱倾向. 将每只动物的非偏爱箱 (白箱) 作为伴药箱进行后续实验. (2) 条件化训练: 应用 MA

训练大鼠, 通过训练使其对伴药箱产生条件反射. 在此期间经腹腔注射 MA 10 mg/(kg·d), 2 次 (8:00、20:00), 注射 MA 后即放入伴药箱内, 用隔板封闭通道, 观察 30 min. 连续注射 MA 并训练大鼠 10 d. 生理盐水对照组除腹腔注射相同剂量的生理盐 [10 mg/(kg·d)], 2 次 /d (8:00、20:00) 外, 其他均与 MA 依赖 CPP 组处理相同. (3) 训练后测试: 11 d 进行 CPP 实验测定, 测试前将隔板打开, 使大鼠能够在两箱内自由活动, 观察 15 min, 分别记录动物在两侧箱体内停留时间. 测试时, 尽量保持 CPP 箱内光线、气味一致以及环境安静.

确认动物建立了明显的 MA 依赖后, 2 个依赖组大鼠再持续腹腔注射 MA 10 mg/(kg·d), 2 次 /d (8:00、20:00), 注射 MA 后即放入伴药箱内, 用隔板封闭通道, 观察 30 min, 持续注射时间分别为 1 周和 2 周, 建立 2 个不同依赖时间段的依赖大鼠模型. 建模结束后 2 d 进行 CPP 实验.

1.4.3 RT-PCR 技术检测 MA 依赖 CPP 大鼠纹状体 RGS4 mRNA、DRD2 mRNA、G α i mRNA、MAPK mRNA 表达的变化 (1) 取材: 在生理盐水对照组、MA 依赖 CPP 1 周组、2 周组大鼠依赖模型建立成功后, 各组大鼠用 10% 的水合氯醛麻醉后处死, 开颅, 取脑, 置于冰盒内的培养皿上, 用预冷的 1% DEPC 水稍冲洗, 参照 Paxinos 和 Watson^[3] 大鼠脑解剖图谱, 迅速分离出纹状体, 称重, 置于预先加有 1 mL TRIZOL 裂解液的 EP 管中. (2) 总 RNA 的提取: 将组织和 TRIZOL 裂解液一起转移入 5 mL 匀浆器, 匀浆. 然后于 4℃、12 000 r/min, 离心 10 min, 取上清, 加入 200 μ L 氯仿, 剧烈振荡 10 ~ 15 s, 室温静置 15 min. 再 4℃、12 000 r/min, 离心 15 min, 观分层. 取上清, 加入 500 μ L 异丙醇, 振荡 10 ~ 15 s, -20℃ 静置 10 min,

4℃、12 000 r/min, 离心 8 min, 弃上清液. 加入 1 mL 预冷的 75% 乙醇洗涤 RNA, 轻轻振荡几次后, 4℃、12 000 r/min 离心 5 min, 弃上清液. 干燥, 去上清, 加入 RT 试剂盒中的 DEPC 处理水 20 μ L, 溶解 RNA. 3 μ L 分装于 0.5 mL 的去 RNA 酶的管中, 用于测 RNA 浓度. (3) cDNA 第一链合成: 按照天根生化公司 Quant cDNA 第一链合成试剂盒说明合成 cDNA 第一条链, 将逆转录产物用于 RT-PCR 或者 -20℃ 保存. (4) 通过 RT-PCR 方法检测目的基因在各组的表达水平: ①引物的设计与合成, 根据引物设计原则, 从 NCBI 上获得的目的基因 mRNA 的全长序列, 并使用软件进行分析设计, 内参大鼠 GAPDH 大鼠 RGS4, 大鼠 DRD2, 大鼠 G α i, 大鼠 MAPK 所用引物, 见表 1; ②实时荧光定量 PCR 反应: Real-time 反应两步法 PCR 扩增程序: 第一步: 预变性温度 95℃, 时间 3 min; 第 2 步: 变性温度 95℃, 时间 30 s; 退火 / 延伸: 温度 60℃ 时间 31 s; 45 个循环. 整个加样过程在冰上操作, 将管子置于 PCR 仪上, 按上述条件设置循环程序, 每个样品均平行做 3 个复孔. (5) 相对定量分析: 采用 $\Delta\Delta C_t$ 相对定量法基因的表达变化. 样本中目的基因相对表达量的计算公式: $F = 2^{-\Delta\Delta C_t}$, $\Delta\Delta C_t = \Delta C_t$ (待测样本) - ΔC_t (对照样本), $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 所计算的相对表达量表示待测样本中目的基因的表达量相对对照样本中目的基因表达量的倍数.

1.5 统计学处理

实验数据采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 使用 SPSS 软件进行统计分析, 进行多组多重比较单因素方差分析, 方差齐时使用 LSD 统计方法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

表 1 大鼠 GAPDH, RGS4, DRD2, G α i, MAPK 引物
Tab. 1 The primers of GAPDH, RGS4, DRD2, G α i and MAPK

基因名称	双向引物序列	T _m (°C)	长度 (bp)
大鼠 GAPDH	F: CCATTCTCCACCTTTGATGCT R: TGTTGCTGTAGCCATATTCATTGT	60	98
大鼠 RGS4	F: ATGGGCTGAATCGCTGAAAA R: CACCAAGGAAGCGATGAAGC	60	250
大鼠 DRD2	F: ACCAGAGAAGAATGGGCACG R: ACTGTTGACATAGCCCAGC	60	289
大鼠 G α i	F: CTTTGGAGACGCTGCTCGT R: CTGGTACTCCCGGGATCTGT	60	160
大鼠 MAPK	F: CCATTCTCCACCTTTGATGCT R: TGTTGCTGTAGCCATATTCATTGT	59	203

2 结果

2.1 CPP 实验结果

MA 依赖 CPP 1 周组大鼠在伴药箱的停留时间明显长于生理盐水对照组 ($P < 0.05$), MA 依赖 CPP 2 周组大鼠在伴药箱的停留时间亦明显长于生理盐水对照组 ($P < 0.05$), 且 MA 2 周组大鼠较 1 周组更为明显 (见表 2)。

2.2 MA 依赖 CPP 大鼠纹状体 RGS4 mRNA、DRD2 mRNA、G α i mRNA、MAPK mRNA 表达的变化

(1) 总 RNA 完整性检测: 用普通凝胶电泳检查其完整性. 在紫外灯下, 凝胶各点样泳道显示明亮清晰的 18S、28S 及稍显影的 5SrRNA 带, 说明提取的 RNA 完整 (图 1); (2) MA 依赖 CPP 大鼠纹状体中 RGS4 mRNA、DRD2 mRNA、G α i mRNA、MAPK mRNA 表达的变化: MA 依赖 CPP 大鼠纹状体中 RGS4 mRNA 表达与生理盐水对照组比较, MA 依赖 CPP 1 周组、2 周组均下调, 且 2 周组较 1 周组明显, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); DRD2 mRNA、G α i mRNA 与 MAPK mRNA

表达与生理盐水对照组比较, MA 依赖 CPP 1 周组上调, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), MA 依赖 CPP 2 周组明显上调, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3, 图 2.

表 2 CPP 测试时各组大鼠在伴药箱停留时间比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 2 Comparison of detention time in the methamphetamine-paired chamber of rats in three groups during CPP test ($\bar{x} \pm s$)

分 组	伴药箱停留时间 (s)
生理盐水组	343 \pm 42
MA 依赖 CPP 1 周组	556 \pm 141*
MA 依赖 CPP 2 周组	644 \pm 180*

与生理盐水组比较, * $P < 0.05$.

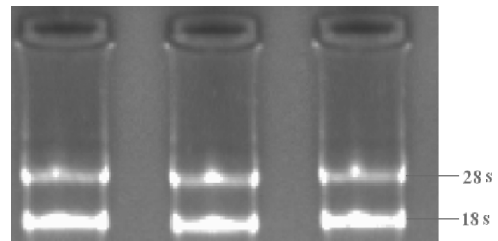


图 1 总 RNA 完整性检测条带

Fig. 1 The band of total RNA integrity detection

表 3 MA 依赖 CPP 大鼠 RGS4 mRNA; DRD2mRNA; G α i mRNA 与 MAPK mRNA 的表达变化 [$(\bar{x} \pm s)$, $n = 6$]
Tab. 3 The expression changes of RGS4mRNA, DRD2mRNA, G α i mRNA and MAPKmRNA in MA dependence CCP rats [$(\bar{x} \pm s)$, $n = 6$]

组 别	RGS4 mRNA	DRD2 mRNA	G α i mRNA	MAPK mRNA
生理盐水组	1.0000 \pm 0.3334	1.0000 \pm 0.3224	1.0000 \pm 0.2312	1.0000 \pm 0.1257
MA 依赖 CPP 1 周组	0.8396 \pm 0.3703	1.3716 \pm 0.5011	1.1811 \pm 0.3074	1.1495 \pm 0.2162
MA 依赖 CPP 2 周组	0.5834 \pm 0.2298	1.6223 \pm 0.2285*	1.4628 \pm 0.2022*	1.2875 \pm 0.1833*

与生理盐水组比较, * $P < 0.05$.

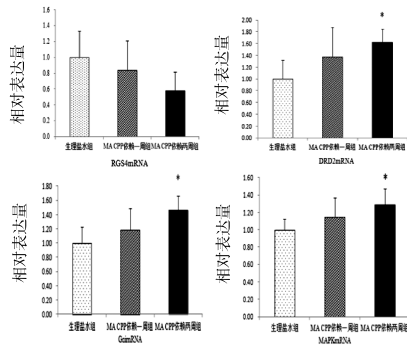


图 2 MA 依赖 CPP 大鼠 RGS4mRNA;DRD2mRNA;G α i mRNA 与 MAPKmRNA 的表达变化

Fig. 2 The expression changes of RGS4mRNA, DRD2mRNA, G α i mRNA and MAPKmRNA in MA dependence CCP rats

与生理盐水组比较, * $P < 0.05$.

3 讨论

本实验通过连续腹腔注射 MA 10 d, 采用经典 CPP 方法检测到 MA 依赖 1 周组大鼠在伴药箱的停留时间明显长于生理盐水对照组 ($P < 0.05$), MA 依赖 2 周组大鼠在伴药箱的停留时间亦明显长于生理盐水对照组 ($P < 0.05$), 且 MA 2 周组大鼠较 1 周组更为明显. 提示 MA 依赖 CPP 大鼠模型成功建立.

本实验观测到 MA 依赖 CPP 大鼠在伴药箱停留时间明显延长, 并伴有重复地抬头、摇头、持续地向前探索等刻板行为, 检测其纹状体中 RGS4 mRNA 的表达下调, 2 周组下调明显; DRD2 mRNA、G α i mRNA 与 MAPK mRNA 的表达上调, 2

周组上调明显, 提示 RGS4 mRNA, DRD2 mRNA、G α i mRNA 与 MAPK mRNA 可能参与了 MA 依赖的条件位置偏爱、刻板行为。Sang Won Park 等^[14], 在 μ -阿片受体基因敲除小鼠纹状体内, 增加 RGS4 mRNA 的表达量, 减少了小鼠因 MA 依赖而引起的刻板行为, 这与笔者的观测结果相似。而 D2 受体信号通路的调控对药物依赖、刻板行为以及个体化治疗具有重要意义^[15]。Lerner 等^[16]研究指出 RGS4 是内源性大麻素与 D2 受体信号通路的关键点, 为多巴胺受体通路的负性调节蛋白, 使其过表达可能成为治疗帕金森的有效途径。Min 等^[17]的研究进一步指出 RGS4 是通过其 N 末端对 D2 受体信号通路进行强抑制作用, 为治疗精神类疾病的有效调控点。本实验结果显示 MA 依赖中 RGS4 的表达与 D2 受体信号通路 (DRD2-G α i) 相关分子表达相反, 这与 Lerner、Min 等^[16,17]的研究结果相似, 提示 RGS4 可能与 MA 依赖大鼠 D2 受体信号通路的调节。

总之, 在 MA 依赖中 RGS4 和 D2 受体信号通路都发生了变化, RGS4 可能参与了 MA 依赖 D2 受体信号通路变化的调控。

[参考文献]

- [1] MCCONNELL S E, O'BANION M K, CORY-SLECHTA D A, et al. Characterization of Binge-dosed Methamphetamine-induced Neurotoxicity and Neuroinflammation [J]. *Eurotoxicology*, 2015, 15(50):131 - 141.
- [2] ARES-SANTOS S, GRANADON, MORATALLAR. The role of Dopamine Receptors in the Neurotoxicity of Methamphetamine [J]. *J Intern Med*, 2013, 273(5):437 - 453.
- [3] BEAUVAIS G, ATWELK, JAYANTHI S, et al. Involvement of Dopamine Receptors in Binge Methamphetamine-induced Activation of Endoplasmic Reticulum and Mitochondrial Stress Pathways [J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e28 946.
- [4] CARATIC, SCHENK S. Role of Dopamine D1- and D2-like Receptor Mechanisms in Drug-seeking following Methamphetamine Self-administration in Rats [J]. *PharmacolBiochem Behav*, 2011, 98(3):449 - 454.
- [5] GROSS N B, DUNCKERPC, MARSHALLJF. Striatal Dopamine D1 and D2 Receptors: Widespread Influences on Methamphetamine-induced Dopamine and Serotonin Neurotoxicity [J]. *Synapse*, 2011, 65(11):1 144 - 1 155.
- [6] GROMANSM, LEEB, SEU E, et al. Dysregulation of D(2)-mediated Dopamine Transmission in Monkeys after Chronic Escalating Methamphetamine Exposure [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(17):5 843 - 5 852.
- [7] SNYDER S H. What Dopamine Does in The Brain [J]. *Proc Natl AcadSci U S A*, 2011, 108(47):18 869 - 18 871.
- [8] YANG H Y, WUZY, WOOD M, et al. Hydrogen Sulfide Attenuates Opioid Dependence by Suppression of Adenylate Cyclase/cAMP Pathway [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(1):31 - 41.
- [9] CHAKRABORTIS, ROYS, CHOWDHURY A, et al. Role of Pkcalpha-p38 Mapk-gialpha Axis in Peroxynitrite-mediated Inhibition of Beta-adrenergic Response in Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(2): 512 - 526.
- [10] MIRNICS K L, MIDDLETON F A, STANWOOD G D, et al. Disease-specific Changes in Regulator of G-protein Signaling 4 (RGS4) Expression in Schizophrenia [J]. *Mol Psychiatry*. 2001, (3):293 - 301.
- [11] VOIGT R M, HERROLD A A, NAPIER T C. Baclofen Facilitates the Extinction of Methamphetamine-induced Conditioned Place Preference in Rats [J]. *Behav Neurosci*, 2011, 125(2):261 - 267.
- [12] BERRY J N, NEUGEBAUERNM, BARDO M T. Reinstatement of Methamphetamine Conditioned Place Preference in Nicotine-sensitized Rats [J]. *Behav Brain Res*, 2012, 235(2):158 - 165.
- [13] PAXINOS G, WATSON C. 大鼠脑立体位图谱 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005:16.
- [14] PARK S W, SHENX, TIEN L T. Methamphetamine-induced Changes in The Striatal Dopamine Pathway in Mu-opioid Receptor Knockout Mice [J]. *J Biomed Sci*, 2011, 18(1):83.
- [15] GROMANSM, LEEB, SEU E, et al. Dysregulation of D(2)-mediated Dopamine Transmission in Monkeys after Chronic Escalating Methamphetamine Exposure [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(17):5 843 - 2 852.
- [16] LERNER T N, KREITZER A C. RGS4 is Required for Dopaminergic Control of Striatal LTD and Susceptibility to Parkinsonian Motor Deficits [J]. *Neuron*, 2012, 73(2): 347 - 359.
- [17] MIN C, CHEONGSY, CHEONG S J, et al. RGS4 Exerts Inhibitory Activities on the Signaling of Dopamine D2 receptor and D3 receptor through the N-terminal Region [J]. *Pharmacol Res*, 2012, 65(2):213 - 220.

(2015 - 07 - 21 收稿)